

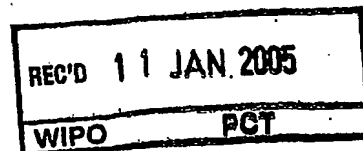
BEST AVAILABLE COPY

Mod. C.E. - 1-4 7

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

PCT/EP200 4 / 0 5 2 7 1 0



# *Ministero delle Attività Produttive*

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

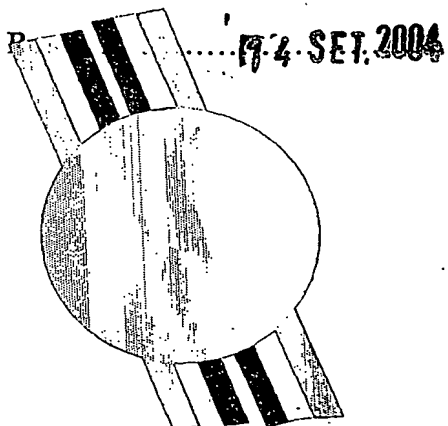
*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

*Ufficio G2*



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 002103  
depositata il 30.10.2003**

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

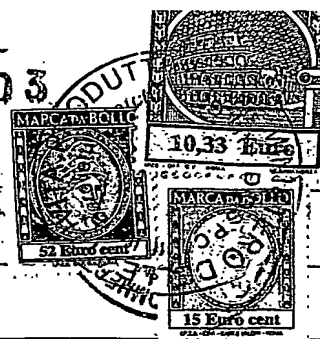


IL FUNZIONARIO

..... *Giampietro Carlotta*  
*Off. Dr. Carlotta*  
9 9

2003A002103

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N°



**A. RICHIEDENTE/I**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	ENDURA S.p.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 2156320372
INDIRIZZO COMPLETO	A4	BOLOGNA / IT		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
<b>A. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO</b>	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO	B2			
CAP/LOCALITA'/PROVINCIA	B3			
<b>C. TITOLO</b>	C1	PROCEDIMENTO PER LA SINTESI DI ELIOTROPINA E SUOI DERIVATI		

**D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)**

COGNOME E NOME	D1	BORZATTA VALERIO
NAZIONALITA'	D2	
COGNOME E NOME	D1	CAPPARELLA ELISA
NAZIONALITA'	D2	
COGNOME E NOME	D1	GOBBI CARLOTTA
NAZIONALITA'	D2	
COGNOME E NOME	D1	POLUZZI ELISA
NAZIONALITA'	D2	

**CLASSE PROPOSTA**

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1	E2 C07D	E3	E4	E5

**F. PRIORITA'**

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
<b>G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI</b>	G1				
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	DR.SSA GEMMA GERVAZI				

*Gemma Gervasi*

# I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	N.238 DR. SSA GEMMA GERVASI
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	NOTARBARTOLO & GERVASI S.P.A.
INDIRIZZO	I3	C.SO DI PORTA VITTORIA 9
CAP/LOCALITA'/PROVINCIA	I4	20122 MILANO
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

## M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO N.ESAIL N. ES. RIS. N. PAG. PER ESEMPLARE

PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ.  
(OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)

1

18

DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN  
DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)

0

DESIGNAZIONE D'INVENTORE

0

DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON  
TRADUZIONE IN ITALIANO

0

AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE

0

(SI/NO)

LETTERA D'INCARICO

SI

PROCURA GENERALE

NO

RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE

NO

(LIRE/EURO)

IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE

ATTESTATI DI VERSAMENTO

EURO

CENTOOTTANTOTTO/51:=-

FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI  
PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI)

A

D

F

DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA  
AUTENTICA? (SI/NO)

SI

SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ  
AL PUBBLICO? (SI/NO)

NO




DATA DI COMPILAZIONE

29 OTTOBRE 2003

FIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/I

DR.SSA GEMMA GERVASI

## VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	2003A002103	
C.C.I.A.A. DI	MILANO	COD. 15
IN DATA	30 OTT. 2003	IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME:
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE		
IL DEPOSITANTE	TIMBRO DELL'UFFICIO	L'UFFICIALE ROGANTE
		 CORTONESI MAURIZIO

**PROSPETTO MODULO A**  
**DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

NUMERO DI DOMANDA **2003A002103** DATA DI DEPOSITO: **3-0 OTT. 2003**

A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO

ENDURA S.p.A. BOLOGNA /IT

C. TITOLO

PROCEDIMENTO PER LA SINTESI DI ELIOTROPINA E SUOI DERIVATI

E. CLASSE PROPOSTA

SEZIONE

CLASSE

SOTTOCLASSE

GRUPPO

SOTTOGRUPPO

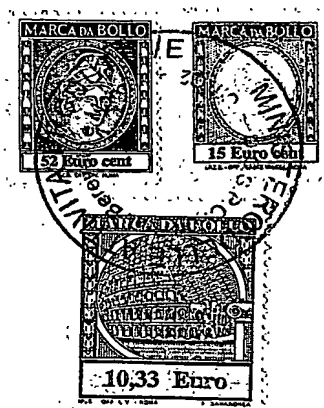
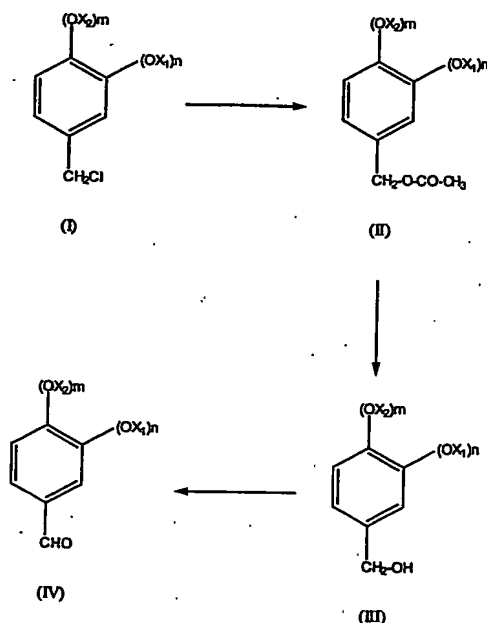
C07D

O. RIASSUNTO

NUOVO PROCEDIMENTO AD ALTA RESA E FACILMENTE INDUSTRIALIZZABILE PER LA SINTESI DI COMPOSTI DI FORMULA (iv), IN CUI  $x_1$  E  $x_2$ , UGUALI O DIVERSI TRA LORO, SONO ALCHILE  $c_1$ - $c_8$  LINEARE O RAMIFICATO, N E M SONO COMPRESI TRA 0 E 2, CON LA CONDIZIONE CHE N ED M NON POSSONO ESSERE CONTEMPORANEAMENTE 0; OPPURE  $(OX_1)_N$  E  $(OX_2)_M$  PRESI INSIEME FORMANO UN GRUPPO -O-T-O- DOVE T E' SCELTO TRA  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-C(CH_3)-$ .

IL PROCEDIMENTO PREVEDE IL TRATTAMENTO DI UN CLOROMETILDERIVATO (i) CON UN ACETATO ALCALINO A FORMARE L'ACETILDERIVATO INTERMEDIO (ii); L'INTERMEDIO (ii) VIENE IDROLIZZATO A FORMARE L'ALCOOL (iii); L'ALCOOL (iii) VIENE QUINDI OSSIDATO, IN PRESENZA DI ARIA E CATALIZZATORI, OTTENENDO IL DERIVATO DESIDERATO (iv).

IL PROCEDIMENTO DECORRE IN TEMPI CONTENUTI, CON ALTE RESE ED ELEVATA SELETTIVITA'; INOLTRE NON RICHIEDE PURIFICAZIONE E SEPARAZIONE DEGLI INTERMEDI, E PUO' QUINDI ESSERE VANTAGGIOSAMENTE CONDOTTO IN UN SINGOLO BATCH.



FIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/I

DR. SSA GEMMA GERVASI

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

" Procedimento per la sintesi di eliotropina e suoi derivati"

a nome di : ENDURA S.p.A.

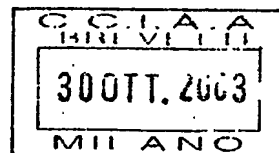
con sede in : BOLOGNA /IT

Inventori designati : BORZATTA Valerio, CAPPARELLA Elisa,

GOBBI Carlotta , POLUZZI Elisa

depositata il ..... con n. ....

\*\*\*\*\*



## CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda il campo della sintesi di derivati aldeidici di benzodiossoli o di diidrobenzoni.

**M 2003A002103**

## TECNICA ANTERIORE

La 3,4-metilenediossibenzaldeide (anche nota come eliotropina o piperonalio) è un composto contenuto negli oli eterei di piante tropicali e subtropicali. Viene principalmente usato nell'industria essenziera e nella produzione di profumi.

Sono note molte vie di sintesi dell'eliotropina. Alcune vie sintetiche partono dall'1,2 metilenediossibenzene. Ad esempio è noto trattare questo composto con HCl gassoso, ZnCl e formaldeide in benzina, formando il piperonil cloruro; il piperonil cloruro viene poi fatto reagire con un'esamina in alcool (reazione di Sommelet) e successivamente idrolizzato, ottenendo così l'eliotropina. E' anche noto ottenere l'eliotropina facendo reagire l' 1,2 metilenediossibenzene con formaldeide, HCl ed acido m-nitrobenzensolfonico, e catalizzatore di alluminio. Altri autori (GB 1,591,268) propongono un processo di

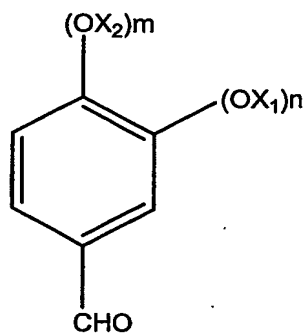
transformilazione (reazione di Vilsmeier-Haack), in cui l' 1,2 metilenediossibenzene, trattato con N-alchilformanilide e ossicloruro di fosforo, si converte in eliotropina. Tutti questi processi non sono del tutto soddisfacenti in quanto sono notevolmente aspecifici, e/o richiedono passaggi di purificazione intermedi o presentano rese insufficienti.

In altri procedimenti l'1,2 metilenediossibenzene viene trattato con acido gliossico e alcali: l'acido 3,4-metilenediossimandelico così ottenuto si converte in eliotropina per decarbossilazione ossidativa, realizzata con  $\text{HNO}_3$  ed  $\text{HCl}$  (US 5,095,128) o con acido fosforico (DE 2754490).

Al momento mancano processi di produzione, realizzabili a partire dall'1,2-metilenediossibenzene o suoi derivati, che presentino elevata specificità, ottime rese e che evitino la necessità di purificazioni intermedie. A tale necessità risponde la presente invenzione.

## SOMMARIO

Oggetto della presente invenzione è un procedimento per ottenere un composto di formula ( IV )



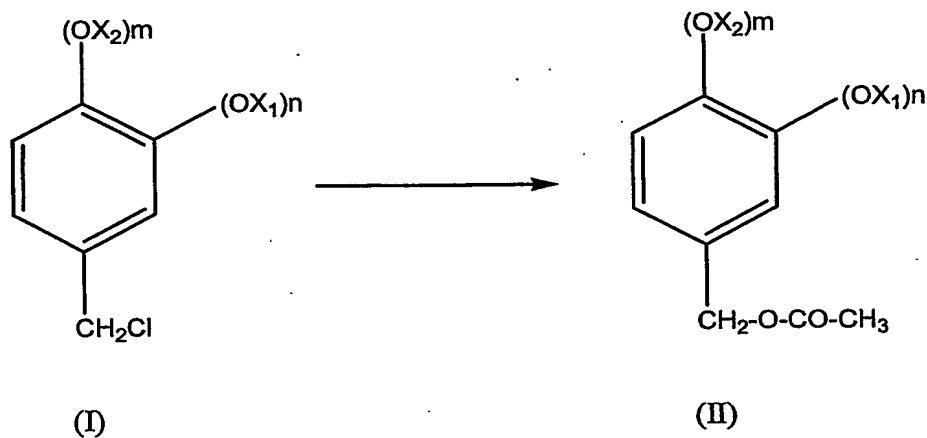
(IV)

in cui  $X_1$  e  $X_2$ , uguali o diversi tra loro, sono alchile  $\text{C}_1\text{-C}_8$  lineare o

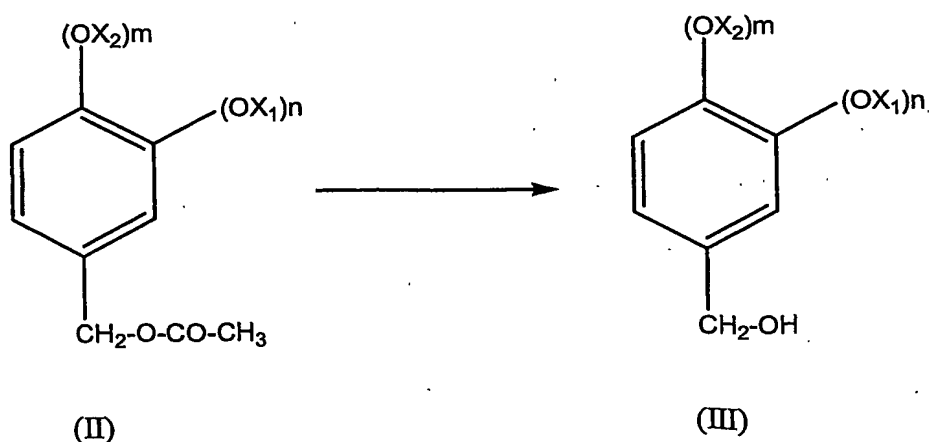
ramificato, n e m sono compresi tra 0 e 2, con la condizione che n ed m non possono essere contemporaneamente 0; oppure  $(OX_1)_n$  e  $(OX_2)_m$  presi insieme formano un gruppo  $-O-T-O-$  dove T è scelto tra  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,

detto processo comprendente i seguenti passaggi:

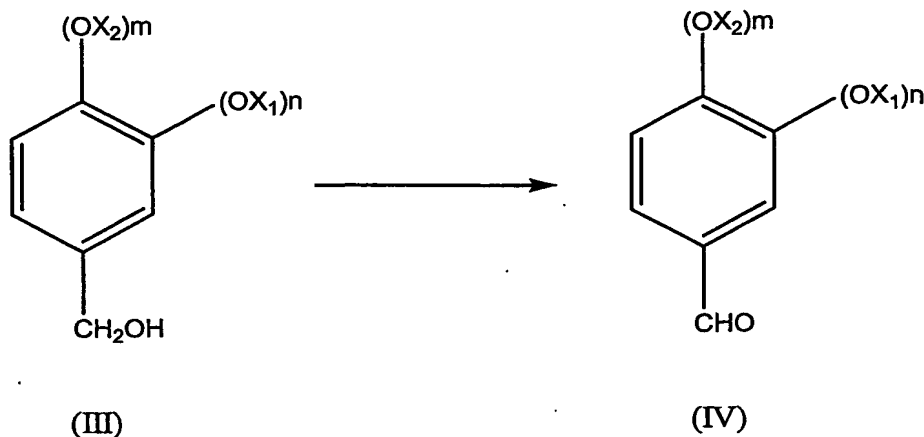
- (i) trattamento di un clorometilderivato di formula (I) con un acetato alcalino a formare l'acetilderivato di formula (II), dove nelle formule (I) e (II)  $X_1$ ,  $X_2$ , m ed n hanno i significati sopra indicati;



- (ii) idrolisi del composto (II) a formare l'alcool (III), dove  $X_1$ ,  $X_2$ , m ed n hanno i significati sopra indicati;



(iii) ossidazione catalitica dell'alcool (III) a formare il composto finale (IV).



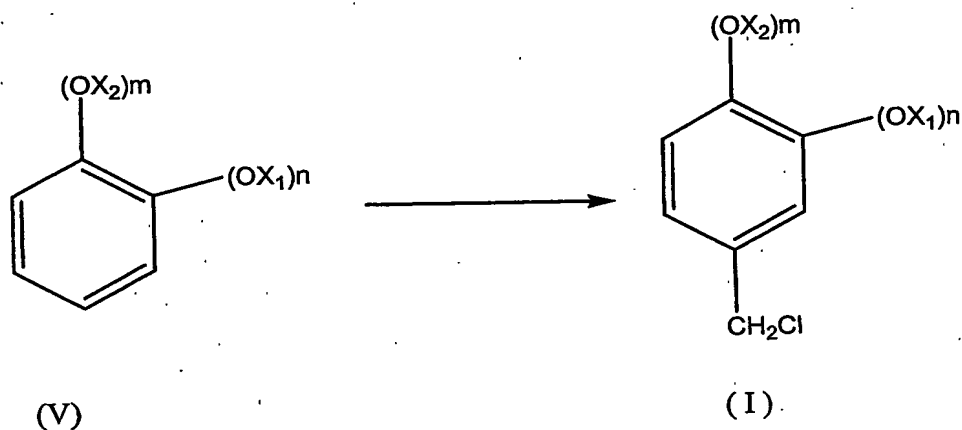
## DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

In tutte le formule rappresentate nella presente domanda,  $X_1$  e  $X_2$ , uguali o diversi tra loro, sono alchile  $C_1$ - $C_8$  lineare o ramificato,  $n$  e  $m$  sono compresi tra 0 e 2, con la condizione che  $n$  ed  $m$  non possono essere contemporaneamente 0; oppure  $(OX_1)_n$  e  $(OX_2)_m$  presi insieme formano un gruppo  $-O-T-O-$  dove  $T$  è scelto tra  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ . Preferibilmente, i sostituenti  $X_1$  e  $X_2$  sono scelti tra un alchile  $C_1$ - $C_4$ , oppure presi insieme corrispondono al gruppo  $-O-CH_2-O-$ ; in quest'ultimo caso, la struttura del prodotto finale (IV) corrisponde all'eliotropina; tale composto rappresenta la sostanza preferita sintetizzabile con il procedimento della presente invenzione.

Il clorometilderivato di formula (I), prodotto di partenza del presente processo, è commercialmente disponibile, o può venire facilmente sintetizzato attraverso procedure note.

Una modalità preferita per la sintesi del composto (I) consiste nella clorometilazione di un composto di formula (V), dove  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $n$  e  $m$

hanno il significato prima indicato: la clorometilazione viene effettuata con formaldeide acquosa o paraformaldeide e acido cloridrico in assenza o in presenza di un solvente organico inerte; quest'ultima modalità è preferita in quanto dà origine a un prodotto (I) con minori impurezze.



L'acido cloridrico utilizzato può essere gassoso o in soluzione acquosa; acido cloridrico in soluzione acquosa al 36-37% è preferito. Il solvente organico è scelto tra un solvente aromatico, aliciclico o clorurato; toluene, cicloesano e metilene cloruro sono preferiti. Toluene e metilene cloruro sono particolarmente preferiti. I volumi di solventi rispetto al substrato (V) sono compresi tra 1:1 a 1:5 (v/v) ; un rapporto di 1:2 ( v/v) è particolarmente preferito .

L'acido cloridrico in soluzione viene utilizzato in quantitativi compresi tra 1 e 10 equivalenti rispetto al substrato , e più preferibilmente da 2 a 4 equivalenti, ottenendo i migliori risultati con 3 equivalenti.

La paraformaldeide viene utilizzata in quantitativi compresi tra 0,5 e 2 equivalenti rispetto al substrato(V), e più preferibilmente da 0,95 a 1,25 equivalenti.

La temperatura di reazione varia tra 10°C e 80 °C, più preferibilmente tra 15°C e 50 °C, ottenendo i migliori risultati tra 20°C e 25 °C.

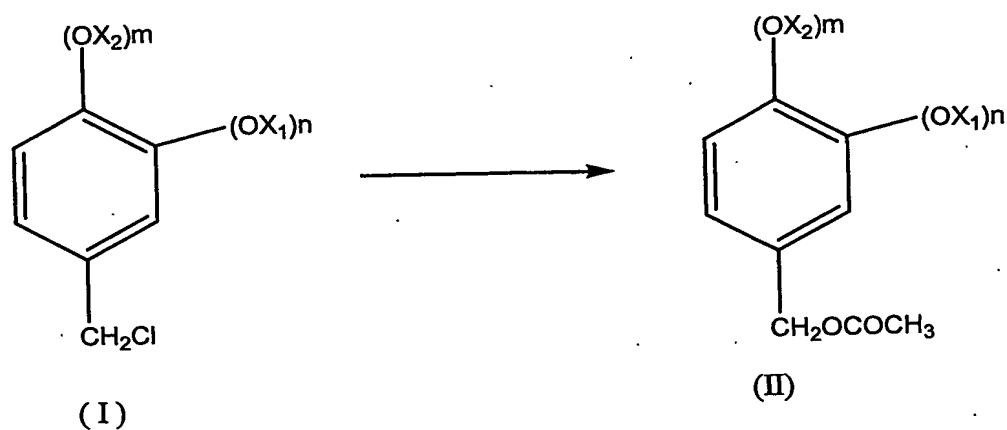
I tempi di reazione variano generalmente tra 30 minuti e 24 ore. Considerando che la selettività della reazione decresce nel tempo a scapito della conversione del substrato, risulta conveniente un tempo di reazione tra 4 e 5 ore .

Al termine della reazione, la fase organica viene separata da quella acquosa. La fase acquosa, che contiene essenzialmente acido a concentrazione più bassa e formaldeide può essere riutilizzata nel ciclo successivo dopo risaturazione con acido cloridrico gassoso. La fase organica, contenente il prodotto clorometilato (I), è direttamente utilizzabile, come grezzo, nella reazione successiva di sintesi dell'aldeide.

Una caratteristica peculiare del presente procedimento è la sintesi dell'alcool derivato (III) partendo dal clorometilderivato (I) e passando attraverso l'intermedio estereo (II); tale via di sintesi rappresenta una conveniente alternativa all'idrolisi diretta del clorometilderivato con NaOH. Infatti, da prove precedentemente condotte idrolizzando direttamente il prodotto (I) con NaOH si erano ottenute rese in alcool (III) mai superiori all' 80 % ;inoltre il passaggio successivo di ossidazione risultava difficoltoso a causa della presenza di sottoprodotti in grado di disattivare il catalizzatore.

Nel primo passaggio (i) del procedimento oggetto della presente invenzione, la formazione dell'intermedio estereo (II)) avviene per

condensazione del clorometilderivato (I) con un acetato alcalino,  
secondo lo schema:

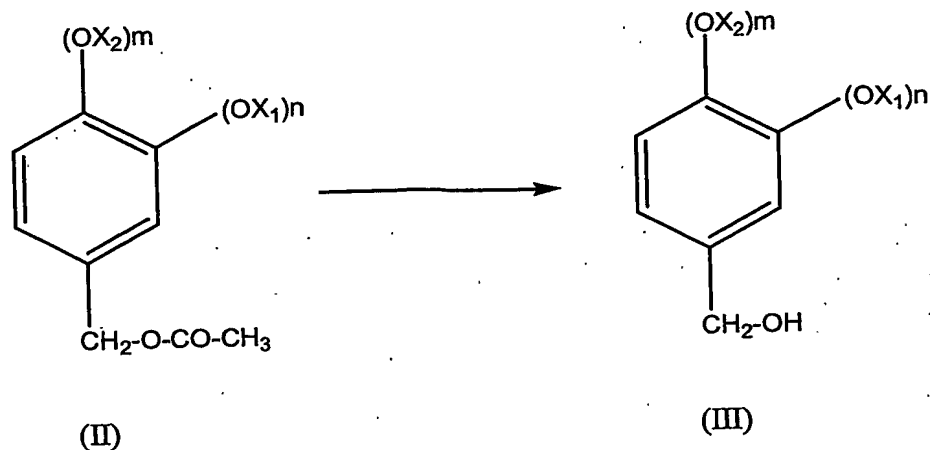


La reazione può venire condotta in sistema bifasico direttamente dosando la soluzione organica del derivato (I) su una soluzione acquosa contenente un acetato alcalino, preferibilmente sodio acetato. Il volume dell'acqua utilizzata non deve essere inferiore al 50 % della fase organica.

I rapporti molari tra acetato e clorometilderivato (I) possono essere compresi tra 1:1 a 3:1, ma preferibilmente da 1,3:1 a 1,6:1 e più preferibilmente 1,4:1

La temperatura di reazione può variare tra 40°C e 85 °C, più preferibilmente tra 70°C e 80 °C.

Il secondo passaggio (ii) del processo in oggetto consiste nell'idrolisi del composto (II) a formare l'alcool (III),



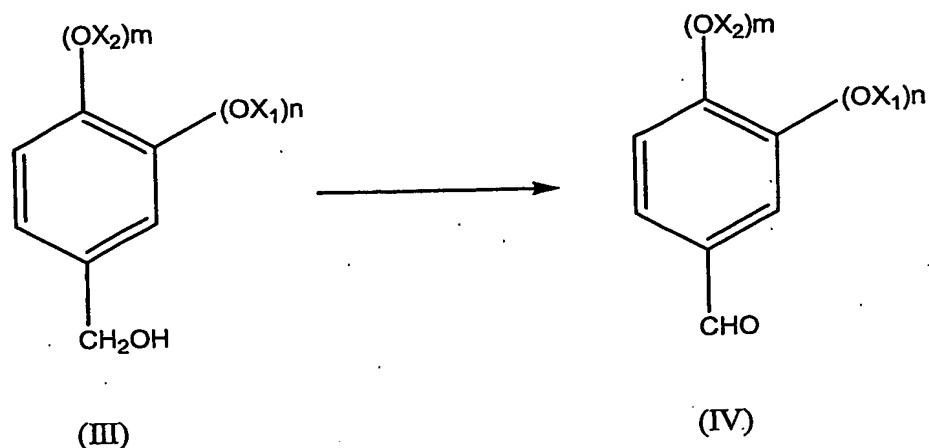
Vantaggiosamente, la reazione può essere effettuata direttamente sul sistema bifasico risultante dal passaggio (i), senza necessità di purificazione. La reazione si compie aggiungendo, al prodotto del passaggio (i), soda acquosa e un trasferitore di fase appartenente al gruppo dei sali di ammonio, quale ad es. il tetrabutylammoniocloruro idrato, l'Aliquat 336, ed il tetrabutylammonio bromuro.

Il rapporto molare NaOH/clorometilderivato (I) è compreso tra 3:1 a 1:1 preferibilmente 1,5:1.

Il rapporto molare tra trasferitore di fase e NaOH è compreso tra 1:100 e 1:400, e preferibilmente 1:300.

La reazione viene condotta tra i 60 °C e gli 85 °C, preferibilmente a 80°C; la conversione dell'estere (II) risulta completa dopo circa 2 h, e la resa in alcol (III) è tra 90-96 % rispetto al clorometilderivato.

Il terzo passaggio (iii) del processo in oggetto consiste nell'ossidazione del composto di formula (III) per dare il composto finale di formula (IV).



Anche questa reazione si può effettuare vantaggiosamente sul grezzo della reazione precedente, senza necessità di purificazione intermedia.

L'ossidazione dell'alcool (III) avviene sulla miscela organica grezza; è preferibile che il rapporto ponderale tra acqua e solvente organico sia compreso tra 0,5:1 e 2:1, e preferibilmente uguale a 1:1. La reazione si compie in presenza di un opportuno catalizzatore di ossidazione, aria o ossigeno ed un idrossido alcalino. L'aria è particolarmente preferita. I catalizzatori di ossidazione sono una famiglia di composti di per sé nota, che comprende Ru, Pd, Pt, Au da soli o drogati con opportuni metalli quali ad esempio il Bi, eventualmente supportati su carbone o allumina; altri esempi di catalizzatori sono il Ni Raney e Ni Raney eterogeinizzato su idrotalcite.

L'ossidazione avviene in fase liquida utilizzando aria come ossidante. Catalizzatori preferiti sono quelli a base di Ru e di Pt supportati su carbone con quantità variabili da 1 a 10% (%p/p). La quantità percentuale ponderale di catalizzatore, inteso come catalizzatore umido al 50% in peso e supportato su carbone, rispetto all'alcol (III)

varia dal 1% al 15% , preferibilmente tra 7% e 14 %. La miscela toluene/acqua si è mostrata il solvente migliore ai fini della velocità di reazione ed inoltre si è rivelata di fondamentale importanza la basicità dell'ambiente di reazione: infatti la velocità di reazione aumenta all'aumentare del pH, senza influenzare la selettività in aldeide. La quantità di base, preferibilmente idrossido di sodio , è compresa tra 0,25 e 2 equivalenti , più preferibilmente 1 equivalente rispetto all'alcol (III).

La temperatura di reazione è compresa tra i 20°C e gli 85 °C , preferibilmente tra 40°C e 80 °C. L' aria alimentata può essere tal quale o diluita con azoto ; in ogni caso le moli alimentate di ossigeno contenute nell'aria o dell'ossigeno puro sono comprese da 3:1 a 6:1 rispetto al substrato (III) da ossidare.

Il grezzo risultante viene purificato con le usuali tecniche al fine di isolare il prodotto (IV) allo stato puro.

I seguenti esempi illustrano senza limitazione la presente invenzione.

## **PARTE SPERIMENTALE**

### **Sintesi di 5-carbossialdeide benzo[1.3]diossolo**

#### ***(a) Sintesi del clorometil-benzodiossolo***

In un pallone da 2 L si introducono:

82.9 g p-CH<sub>2</sub>O (96%) (2.6 moli)

300 g di 1,3-benzodiossolo (99.4%) (2.4moli)

540 ml toluene

784 g HCl (37%) (7.9 moli).

Si lascia reagire per 4 h sotto un battente di N<sub>2</sub>, mantenendo la

temperatura a 20-25°C con un bagno di ghiaccio.

Dopo la separazione delle fasi, si ottiene un grezzo pari a 818.0 g con composizione:

1,3-benzodiossolo 15.6% p/p (127.6 g) (1.05 moli)

5-clorometil-1,3-benzodiossolo 25.94% p/p (212.19 g) (1.24 moli)

Conversione 1,3-benzodiossolo : 57.2%

Selettività 5-clorometil-1,3-benzodiossolo: 89.0%

Resa 5-clorometil-1,3-benzodiossolo : 50,9%

**(b) Sintesi piperonil acetato da 5-clorometil-1,3-benzodiossolo**

In un pallone da 2 L si introducono:

144.2 g di  $\text{CH}_3\text{COONa}$  (99%) (1.7 moli)

365 ml  $\text{H}_2\text{O}$ .

Si pone sotto agitazione e si porta la temperatura della miscela a 80°-85°C sotto battente di  $\text{N}_2$ .

Si gocciola in 2 h il grezzo di sintesi del 5-clorometil-1,3-benzodiossolo precedentemente preparato.

Si lascia reagire altre 2 h dopo la fine del gocciolamento.

**(c) Sintesi dell'alcool piperonilico per idrolisi del piperonil acetato**

Al grezzo di sintesi del piperonil acetato della sintesi precedente si aggiungono a temperatura ambiente:

1.92 g di tetrabutylammonio cloruro idrato (98%)(0.00677 moli)

76.9 g  $\text{NaOH}$  (97%) (1.9 moli)

Durante l'aggiunta di  $\text{NaOH}$  la temperatura sale fino a 45-50°C.

Si porta a 80-85°C sotto agitazione e flusso di  $\text{N}_2$ .

Si lascia reagire per 2h in queste condizioni. Dopo raffreddamento si

filtra la miscela. Si separano le fasi e si ottiene un grezzo del peso di:

777.9 g

con composizione:

alcool piperonilico 23.74%p/p (184.67 g) (1,2 moli)

1,3-benzodiossolo 16.12% p/p (125.4 g) ( 1,03 moli )

Conversione 5-clorometil-1,3-benzodiossolo: 100%

Resa alcool piperonilico rispetto al 5-clorometil-1,3-benzodiossolo:

97.6%

**(d) Ossidazione della miscela alcool piperonilico/1,3-benzodiossolo**

In un pallone da 1 L si introduce il grezzo di sintesi dell'alcool piperonilico precedentemente ottenuto

Si aggiungono:

50,1 g NaOH pellets (97%) (1,21 moli)

disciolti in 750 ml H<sub>2</sub>O .

24 g catalizzatore 5%Pt 53.6% umido

Si porta la temperatura a 80-85°C sotto flusso di N<sub>2</sub>, quindi si invia un flusso d'aria pari a circa :540 ml/min misurato in uscita dall'ambiente di reazione.

La conversione dell'alcool è praticamente totale dopo 10h di reazione.

Si arresta il flusso d'aria e si porta la miscela di reazione e temperatura ambiente sotto un flusso di N<sub>2</sub>. Si filtra il catalizzatore e quindi si separano le fasi .

Si ottiene un grezzo del peso di :1035,45 g con composizione

alcool piperonilico 0.08% p/p (0.828 g)



eliotropina 14.48% p/p (150 g)

1,3-benzodiossolo 11.9% p/p (123,22 g)

Conversione alcool piperonilico = 99.6%

Resa eliotropina=82.3%

**(e) Purificazione del grezzo e cristallizzazione dell'eliotropina.**

Il grezzo di reazione viene distillato separando prima l'1,3-benzodiossolo non reagito a 40°C/1,5 mbar ( 121,8 g) e successivamente l'eliotropina o 5-carbossialdeide -1,3-benzodiossolo a 91°C/1,5 mbar, ottenendo

145,5 g eliotropina al 95.8%(% a/a )

Resa eliotropina in distillazione: 92.7%

L'eliotropina così ottenuta può essere opportunamente cristallizzata utilizzando una miscela isopropanolo/H<sub>2</sub>O .

Dopo essiccamento a 30°C/23 mbar si ottengono:

131 g eliotropina cristallizzata

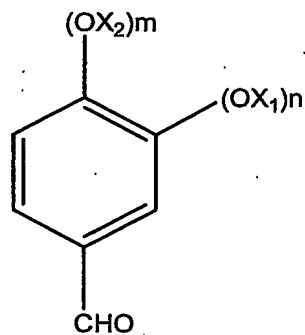
-titolo 99.2% (% p/p)

-titolo 99.95% (% a/a)

**Resa cristallizzazione 89,3 %**

## RIVENDICAZIONI

## 1. Procedimento per ottenere un composto di formula (IV)

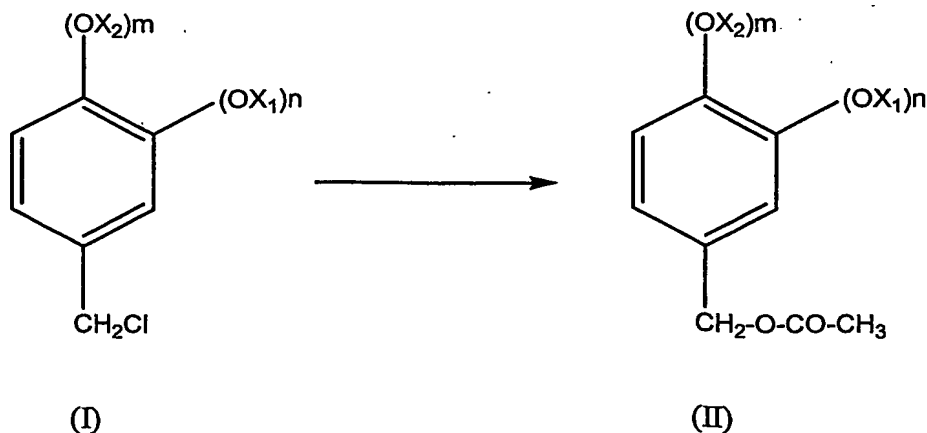


(IV)

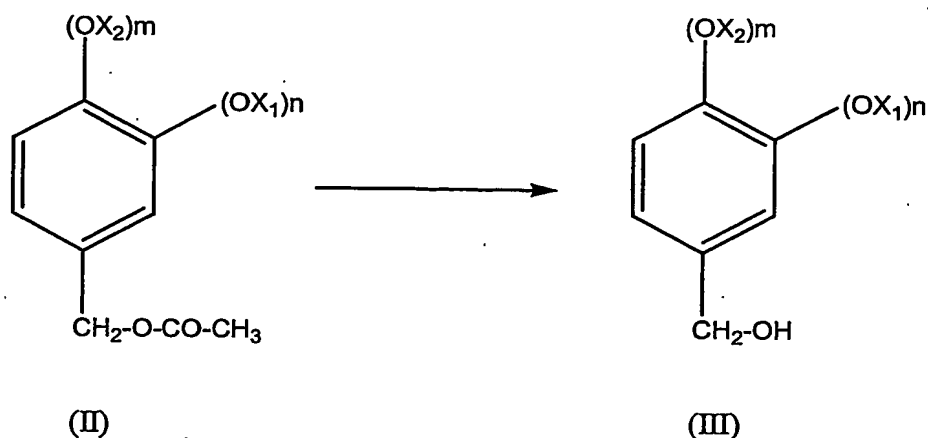
in cui  $X_1$  e  $X_2$ , uguali o diversi tra loro, sono alchile  $C_1$ - $C_8$  lineare o ramificato,  $n$  e  $m$  sono compresi tra 0 e 2, con la condizione che  $n$  ed  $m$  non possono essere contemporaneamente 0; oppure  $(OX_1)_n$  e  $(OX_2)_m$  presi insieme formano un gruppo  $-O-T-O-$  dove  $T$  è scelto tra  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,

detto processo comprendente i seguenti passaggi:

(i) trattamento di un clorometilderivato di formula (I) con un acetato alcalino a formare l'acetilderivato di formula (II), dove  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $m$  ed  $n$  hanno i significati sopra indicati;



- (ii) idrolisi del composto (II) a formare l'alcool (III), dove  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $m$  ed  $n$  hanno i significati sopra indicati;



- (iii) ossidazione catalitica dell'alcool (III) a formare il composto (IV).

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui  $X_1$  e  $X_2$  sono scelti tra un alchile  $C_1-C_4$ , oppure presi insieme corrispondono al gruppo - O-  
CH<sub>2</sub>-O-.
3. Procedimento secondo le rivendicazioni 1-2, in cui il passaggio (i) si effettua aggiungendo una soluzione organica del derivato (I) su una soluzione acquosa contenente un acetato alcalino tale che, nella miscela risultante, il volume dell'acqua costituisca almeno il 50% della fase organica.
4. Procedimento secondo la rivendicazione 3, in cui i rapporti molari tra acetato alcalino e clorometilderivato (I) e sono compresi tra 1:1 e 3:1 e la temperatura di reazione è compresa tra 40°C e 85°C.
5. Procedimento secondo la rivendicazione 4, in cui i rapporti molari tra acetato alcalino e clorometilderivato (I) sono compresi tra 1,3:1 e 1,6:1 e la temperatura di reazione è compresa tra 70°C e 80°C.

6. Procedimento secondo le rivendicazioni 1-5, in cui il passaggio (ii) si effettua aggiungendo, al prodotto del passaggio (i), NaOH acquosa e un trasferitore di fase appartenente al gruppo dei sali di ammonio.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 6, in cui il rapporto molare NaOH/clorometilderivato (I) è compreso tra 3:1 e 1:1 e trasferitore/NaOH è compreso tra 1:100 e 1:400, e la reazione è condotta ad una temperatura compresa tra 60 °C e 85 °C.

8. Procedimento secondo le rivendicazioni 1-7, in cui il passaggio (iii) si effettua trattando il prodotto del passaggio (ii) con aria o ossigeno ed un idrossido alcalino, in presenza di un opportuno catalizzatore di ossidazione.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 8, in cui il catalizzatore di ossidazione è scelto tra Ru, Pd, Pt, Au, detti elementi essendo da soli o in miscela con altri metalli eventualmente supportati su carbone o allumina, Ni Raney e Ni Raney eterogeinizzato su idrotalcite.

10. Procedimento secondo le rivendicazioni 1-9, in cui il passaggio (iii) si effettua in una miscela acqua:solvente organico, in cui il rapporto ponderale tra acqua e solvente organico presente è compreso tra 0,5:1 e 2:1.

11. Procedimento secondo le rivendicazioni 1-10, in cui nel passaggio (iii) la quantità percentuale ponderale di catalizzatore considerato umido al 50% in peso rispetto all'alcool (III) varia dal 1% al 15%, il solvente di reazione è una miscela toluene/acqua, la quantità di base è compresa tra 0,25 e 2 equivalenti rispetto all'alcol (III), la temperatura di reazione



è compresa tra i 20°C e gli 85 °C, e le moli di ossigeno alimentate sono in eccesso compreso tra 3-6 rispetto al substrato da ossidare.

Milano, li 29 Ottobre 2003

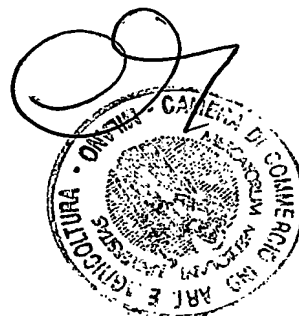
(GER/as)

p. ENDURA S.p.A.

Il Mandatario

  
Dr. ssa Gemma Gervasi

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**